

ZYTOMETRIE
MALIGNER HAUTLYMPHOME

Eva Lex-Siekmann

Diss
München
1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554009_0063

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Dr. hc. O. Braun-Falco)

ZYTOMETRIE MALIGNER HAUTLYMPHOME

Inaugural Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt von
Eva Lex-Siekmann

aus
München

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Schmoeckel
Mitberichterstatter:	Prof. Braun-Falco
Dekan:	Prof. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	28.06.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung

- 1.1 Begriffsbestimmung: Maligne Hautlymphome
- 1.2 Einteilung und Diagnostik von Hautlymphomen

2. Ziel der Arbeit

3. Material und Methoden

- 3.1 Material
 - 3.1.1 Untersuchte Patienten
 - 3.1.2 Untersuchte Präparate
- 3.2 Methode der Zellvermessung
 - 3.2.1 Die Fläche des Zellkerns zur Darstellung der Zellgröße
 - 3.2.2 Größenklasseneinteilung
 - 3.2.3 Größenklassen und Zelltypen
 - 3.2.4 Zytometrie nach dem Magnetostriktionsprinzip

4. Ergebnisse

- 4.1 Kutane T-Zell Lymphome niedrigen Malignitätsgrades; Stadieneinteilung bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom

- 4.1.1 Mycosis fungoides
- 4.1.2 Sézary-Syndrom
- 4.2 Kutane B-Zell Lymphome niedrigen Malignitätsgrades
 - 4.2.1 Immunocytome
 - 4.2.2 Polymorphe Immunozytome
 - 4.2.3 Unklassifizierte B-Zell Lymphome
- 4.3 Maligne Lymphome der Haut im weiteren Sinn:
Morbus Hodgkin der Haut
- 4.4 Hautlymphome hohen Malignitätsgrades:
Lymphoblastisches Lymphom
- 4.5 Pseudolymphome der Haut
 - 4.5.1 Lymphomatoide Papulose
 - 4.5.2 Lymphadenosis benigna cutis
- 4.6 Kontrollen
 - 4.6.1 Initiale Psoriasis
 - 4.6.2 Etat craquelé
 - 4.6.3 Epicutantest
 - 4.6.4 Allergische Kontaktdermatitis
 - 4.6.5 M. Brocq
 - 4.6.6 Zusammenfassung der Kontrollen
- 4.7 Mehrfachuntersuchungen maligner Hautlymphome
 - 4.7.1 Mycosis fungoides Stadium I
 - 4.7.2 Mycosis fungoides Stadium III
 - a) Längsschnittuntersuchung
 - b) Querschnittuntersuchung

- 4.7.3 Übergang in eine hochmaligne Verlaufsform
bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom
 - a) Mycosis fungoides
 - b) Sézary-Syndrom
- 4.7.4 Immunoblastisches T-Zell Lymphom der Haut

5. Diskussion

- 5.1 Zytometrie als Verfahren für die Praxis
- 5.2 Unterschiede zwischen hochmalignen Hautlymphomen einerseits und niedrigmalignen Hautlymphomen sowie entzündlich-reaktiven Erkrankungen andererseits
- 5.3 Zusammenhänge zwischen zytometrischem Befund und individuellem Krankheitsverlauf
- 5.4 Unterschiede zwischen den verschiedenen niedrigmalignen Hautlymphomen

6. Zusammenfassung

7. Verzeichnis der Abbildungen

8. Literaturverzeichnis

Lebenslauf

1. EINLEITUNG

1.1 Maligne Lymphome

Mit dem Begriff "maligne Lymphome" werden irreversible Neoplasien bezeichnet, die vom lymphatischen Gewebe ausgehen. Im Verlauf der Erkrankung können andere Organe befallen werden, auch die primäre Manifestation in nicht lymphatischem Gewebe ist bekannt. Hierbei nimmt die Haut mit ihren Anhangsgebilden eine besondere Stellung ein: Spezielle Hautfiltrate sind bei den verschiedenen malignen Lymphomen unterschiedlich häufig (sekundäre Hautlymphome), auch unspezifische Hauterscheinungen sind möglich. Daneben gibt es maligne Lymphome mit primärer Hautbeteiligung, bei denen allerdings nicht ausgeschlossen werden kann, daß sie, klinisch nicht apparent, von lymphatischem Gewebe ausgehen.

1.2 Einteilung und Diagnostik von Hautlymphomen

Beurteilung und Klassifikation von malignen Hautlymphomen haben sich in den letzten Jahren entscheidend geändert. Neue Erkenntnisse betreffen vor allem die Herkunft und Funktion der proliferierenden Zellen. Im Mittelpunkt steht das Bestreben, klassische morphologische Befunde und darauf basierende Einteilungen mit den modernen Ergebnissen der Immunologie, Zytochemie und Elektronenmikroskopie in Einklang zu bringen.

Bis zur Einführung der Kiel Klassifikation (Lennert et al., 1974) wurde in Deutschland eine alte, einfache Lymphomeinteilung (Lennert 1967, 1969) angewandt, in

den USA und vielen anderen englischsprachigen Ländern fand die von RAPAPORT (1966) empfohlene Klassifikation Verbreitung. Sie befriedigten jedoch mit zunehmenden Kenntnissen immer weniger, da sie immunologische Kriterien nicht berücksichtigten. In den USA wurden sie allmählich von der Klassifikation nach LUKES & COLLINS (1974) verdrängt. Diese inkorporiert ebenso wie die Kiel Klassifikation viel von den neuen, auf der Immunologie begründeten Kenntnissen über die Biographie der lymphoiden Zellen, während die Schemata, die DORFMANN (1974) und die "British Lymphoma Investigation" (BENNET et al., 1974) vorschlugen, rein deskriptive morphologische Begriffe für die Definition der einzelnen Entitäten gebrauchten.

Schließlich wurde Klärung und Neuordnung auf internationaler Basis gefordert und eine großangelegte Studie vom National Cancer Institute (USA) durchgeführt. Das Ergebnis war die Vorlage einer "Working Formulation of Non-Hodgkin's Lymphoma for Clinical Usage" (1980, USA, Stanford). Die WF enthält Prinzipien und Begriffe aus den genannten Klassifikationen. Sie erkennt auch die Unterteilung in verschiedene Malignitätsgrade an, wie sie ursprünglich in der Kiel Klassifikation vorgeschlagen worden war.

2. ZIEL DER ARBEIT

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf Diagnosen von Hautlymphomen, die nach der Kiel Klassifikation vorgenommen wurden. Diese unterscheidet im wesentlichen zwischen B- oder T-Zellneoplasien, sowie zwischen hohem und niedrigem Malignitätsgrad. Die niedrigmalignen Lym-

phome bestehen aus "-cyten", eventuell auch einigen "-blasten", während die hochmalignen Lymphome einen sehr hohen Anteil an "-blasten" aufweisen. Sowohl in der Kiel Klassifikation wie auch in den anderen o.g. Ansätzen fehlen jedoch genaue Angaben über die Größen der beteiligten Zellen. Ziel dieser Arbeit war es daher, nach einem Zusammenhang zwischen der Größe der an den jeweiligen Erkrankungen beteiligten Zellen und der Diagnose der Erkrankung zu suchen. Alle anderen Klassifikationen sollten unberücksichtigt bleiben, gleich, ob sie immunologischer, zytochemischer oder elektronenmikroskopischer Art waren oder das Verteilungsmuster der Zellen betrafen. Lediglich die Größe sollte als Kriterium genügen.

3. MATERIAL UND METHODE

Es wurden für die jeweilige Diagnose typische und gesicherte Fälle ausgewählt. Die diagnostische Sicherung beruhte auf histologischen, enzymzytochemischen und immunologischen Befunden. Diese Voruntersuchungen waren von Prof. Dr. G. Burg durchgeführt worden. Die dabei verwendeten Methoden finden sich bei BURG et al., 1979.

3.1 Material

3.1.1 Untersuchte Patienten

Insgesamt handelte es sich um 76 Patienten, davon teilweise Mehrfachbiopsien, die in einem Fall zum gleichen Zeitpunkt von verschiedenen aussehenden Läsionen und in

6 anderen Fällen zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung entnommen worden waren.
Die zu diesen Patienten vorliegenden Diagnosen waren nach der Kiel-Klassifikation erstellt worden:

Maligne Non-Hodgkin Lymphome der Haut

T-Zell Lymphome der Haut von niedrigem Malignitätsgrad
(Mycosis fungoides: 17 Fälle; Sézary-Syndrom: 7 Fälle)

B-Zell Lymphome der Haut von niedrigem Malignitätsgrad
(Polymorphe Immunocytoeme: 4 Fälle, andere Immunocytoeme:
6 Fälle, unklassifizierte B-Zell Lymphome: 3 Fälle)

Maligne Lymphome der Haut im weiteren Sinn

(Morbus Hodgkin der Haut: 1 Fall)

Hautlymphome von hohem Malignitätsgrad

(lymphoblastisches Lymphom: 2 Fälle,
immunoblastisches Lymphom: 1 Fall)

Pseudolymphome der Haut

(Lymphadenosis benigna cutis: 4 Fälle;
lymphomatoide Papulose: 2 Fälle)

Kontrollen

Parapsoriasis en plaques (Morbus Brocq): 8 Fälle
Kontaktdermatitis: 4 Fälle
epicutane Testreaktionen: 4 Fälle
initiale Psoriasis: 4 Fälle
Etat craquelé: 3 Fälle

Längs- und Querschnittuntersuchungen von Patienten mit Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom und immunoblastischem T-Zell Lymphom

3.1.2 Untersuchte Präparate

Die untersuchten Präparate bestanden aus den etwa 1 μ dicken Schnitten von Biopsien. Diese Schnitte wurden mit dem Reichert Ultramikrotom OM U 2 angefertigt, auf Objektträger gebracht und mit Methylen-Azur II gefärbt. Sie wurden lichtmikroskopisch mit dem 100-er Objektiv bei Ölimmersion untersucht und jeweils etwa 100 lymphoide Zellen zytometrisch ausgewertet.

Die Biopsien waren zuvor in Lokalanästhesie (1 % Scandicain) entnommen worden und mit Rasierklingen in kleine, etwa 5 mm lange Zylinder senkrecht zur Hautoberfläche geschnitten worden. Diese wurden sofort in eiskaltem 1 % OsO_4 (in 0,1 M Phosphatpuffer (pH 7,4) gelöst) über 3 Stunden fixiert, in Äthanol und Propylenoxid dehydriert und in Epon eingebettet.

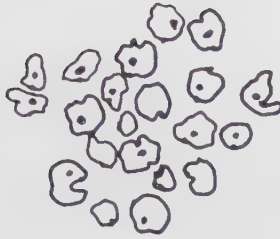
3.2 Methode der Zellvermessung

Die in den Präparaten vorliegenden lymphoiden Zellen mußten von ihrer Größe her genau erfaßt werden. In jedem Präparat wurden etwa 100, mindestens jedoch 60 Zellen vermessen.

3.2.1 Die Fläche des Zellkerns zur Darstellung der Zellgröße

Da die Zytoplasmagrenzen bei der verwendeten Vergrößerung und Färbetechnik nicht klar zu erkennen sind, wurden die Zellkerne vermessen. Die tatsächlich vorkommenden Formen der Zellkerne, die je nach Zelltyp stark variieren, soll Abbildung 1 (Seite 10) schematisch wiedergeben.

Kleine Lymphozyten



Sézary-Zellen



Mittelgroße Lymphozyten



Große Lymphozyten



Blasten



Das Auswertegerät lieferte aus den ermittelten Daten folgende Größen:

Umfang
maximaler Durchmesser
Fläche

Ihr Verhältnis zueinander hängt sehr stark von der Form des Zellkerns ab; sie können deshalb nicht gleichwertig gebraucht werden.

In der idealisierten Abbildung 2 sind vom Umfang her gesehen Figur a und b "gleich groß", vom Radius her gesehen Figuren b und c. Der Sinn des Wortes "groß" kann aber nicht sein, diese verschiedenen Formen als gleich groß zu bezeichnen. Nimmt man jedoch die Fläche zur Angabe der Zellgröße, so wären Figur b' und b" gleich groß, was auch dem normalen Größenempfinden entspricht. Die Fläche repräsentiert also am genauesten das Merkmal "Zellgröße".

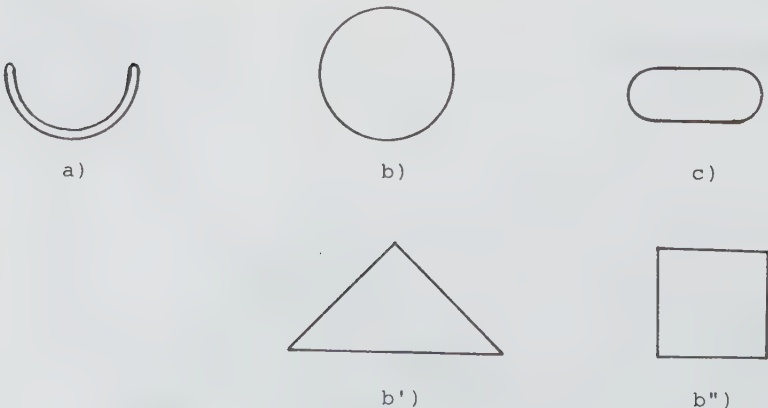


ABB. 2

3.2.2 Größenklasseneinteilung

Neben dem Mittelwert und den Standardabweichungen der Zellkerngrößen jedes Präparates wurde die Verteilung der Zellen in Größenklassen gemessen, damit für die Auswertungen der Meßergebnisse mehr Möglichkeiten offenstanden.

Um eine sinnvolle Klasseneinteilung zu finden, wurden Präparate untersucht, in denen die 5 Zelltypen (Abb. 1) besonders häufig und in charakteristischer Ausprägung vorkamen.

Abbildung 3 zeigt die Meßergebnisse in Histogrammen (Abb. 3, Seite 14). Aus ihnen ergab sich, daß eine praktikable Klasseneinteilung bei $5 \mu^2$ beginnen sollte und bei $35 \mu^2$ enden könnte. Daher wurden für die Darstellung der Meßergebnisse 7 Klassen mit einer Klassenbreite von 5 gebildet mit den obengenannten Anfangs- und Endpunkten. An dieser Stelle sei betont, daß die Abbildung 3 a-e keineswegs eine repräsentative Verteilung der Zellen in den einzelnen Größenklassen bei einer bestimmten Diagnose widerspiegelt.

Nehmen wir ein Beispiel: Wenn wir in einem bestimmten Präparat in der Klasse $25 \mu^2$ 20 Zellen vorfinden, so können wir nicht angeben, zu welchem Prozentsatz sich diese 20 Zellen auf die einzelnen Zelltypen verteilen. Als Interpretation ist dann nur möglich, daß es sich bei den untersuchten Zellen in der kleinsten Größenklasse nicht um Blasten, und in der größten Größenklasse nicht um kleine Lymphozyten handeln kann. Dies ist aber unerheblich, da in unsere Untersuchung ja lediglich die Größe und nicht der Typ der beteiligten Zelle eingehen sollte.

3.2.3 Größenklassen und Zelltypen

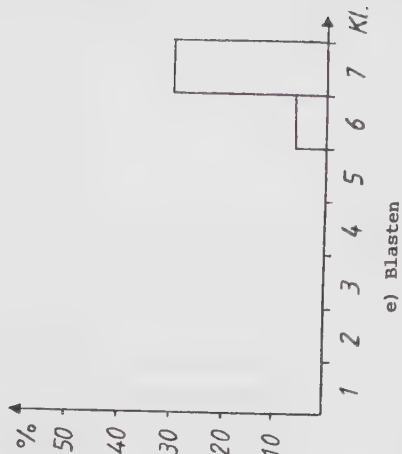
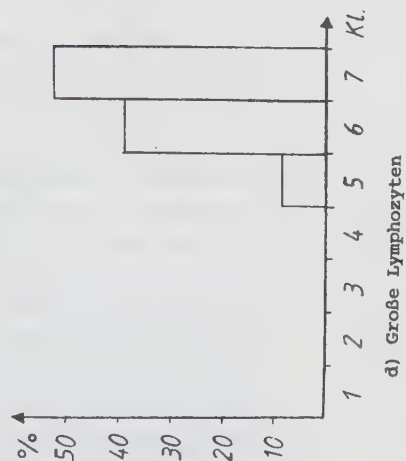
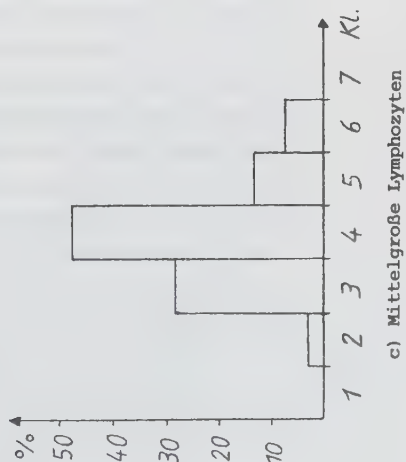
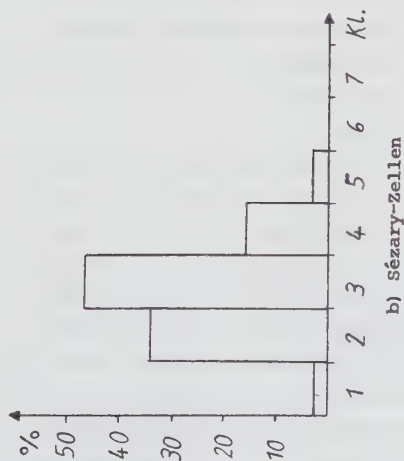
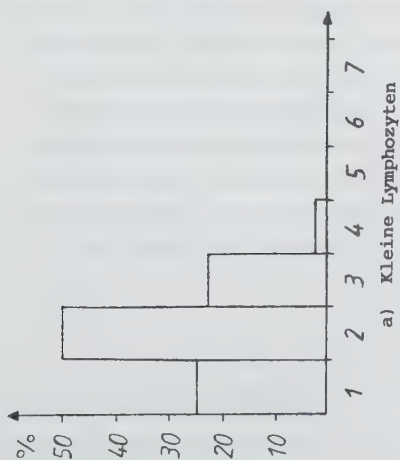
Zum Verhältnis von Größenklassenbelegung und Zelltypen (siehe Abb. 3, S. 14) in einem Präparat möchten wir die folgende Bemerkung machen:

Die Meßergebnisse der einzelnen Diagnose-Gruppen werden ebenfalls in Histogrammen dargestellt, die einzelnen Zelltypen wurden hier aber nicht getrennt ausgewertet.

Deshalb ist die Aussagefähigkeit der Diagnosehistogramme hinsichtlich der Häufigkeit der beteiligten Zelltypen eingeschränkt.

Klasseneinteilung (Kl.):

Kl.1: 5 - 10 μ^2
 Kl.2: 10 - 15 μ^2
 Kl.3: 15 - 20 μ^2
 Kl.4: 20 - 25 μ^2
 Kl.5: 25 - 30 μ^2
 Kl.6: 30 - 35 μ^2
 Kl.7: > 35 μ^2



3.2.4 Zytometrie nach dem Magnetostruktionsprinzip

Die verwendeten Geräte waren: Mikroskop mit Zeichentubus, Meßtablett mit Auswertestift und Magnetostruktions-Meßgerät (hier MOP) mit nachgeschaltetem Mikroprozessor.

Über einen am Mikroskop aufgeschraubten Zeichentubus läßt sich der Blick auf das Meßtablett des MOP-Systems und die Leuchtdiode des Auswertestiftes einblenden. Dieser Stift ist mit der MOP-Zentraleinheit über ein Kabel verbunden und - bei Meßbetrieb - nach dem "Magnetostruktions-Prinzip" mit dem Meßtablett.

Zum besseren Verständnis wird hier das Meßprinzip kurz erklärt:

Unter der Meßfläche ist ein Netzwerk von magnetisierten Stahldrähten in X- und Y-Richtung angebracht. Dieses Netzwerk erzeugt ein permanentes Magnetfeld. Von den Tablettseiten aus werden magnetostruktive Impulse in X- und Y-Richtung ausgesandt. Diese breiten sich mit einer Geschwindigkeit von 5000 m/sec längs der Drähte aus und sind unabhängig von Umgebungsbedingungen wie Temperatur, Feuchtigkeit, Schall oder Druck auf die Auswertefläche. Wenn die magnetostruktiven Impulse durch die im Auswertestift befindliche Empfängerspule aufgenommen werden, wird durch elektronische Kurzzeitmessung die wegproportionale Laufzeit und damit das Koordinatenpaar des abgetasteten Bildpunktes in absoluten Werten gemessen. Bei mikroskopischer Vergrößerung muß ein Umrechnungsfaktor eingegeben werden. Innerhalb von Millisekunden erfolgt die Weiterverarbeitung der Koordinatenwerte mit dem nachgeschalteten Mikroprozessor zu geometrischen Größen, wie hier der Fläche, entsprechend dem Auswerteprogramm.

4. ERGEBNISSE

Zur Darstellung der Ergebnisse werden für jede Diagnosegruppe die Meßwerte in den einzelnen Größenklassen addiert und die Mittelwerte gebildet.

Die Mittelwerte, zusammen mit den minimal und maximal gefundenen Werten, werden zur Übersicht in Tabelle 1 dargestellt. Für jede Diagnosegruppe wurde außerdem ein Histogramm gezeichnet, um die Werte optisch zu veranschaulichen. (Beschriftung siehe Abb. 3a, S. 14).

Bei den Längs-¹⁾ und Querschnittuntersuchungen²⁾ wurde das Meßergebnis jeder einzelnen Biopsie graphisch dargestellt, um Vergleiche zwischen Krankheitsverlauf³⁾ und den Zellgrößen zu ermöglichen.

Die Meßergebnisse wurden in Klassen von 1 bis 7 mit einer jeweiligen Klassenbreite von $5 \mu^2$ eingeteilt (vgl. S. 12 und Abb. 3, S. 14).

Auf der Abszisse sind die Klassen eingetragen und auf der Ordinate die prozentuale Häufigkeit der Klassenbelegung.

Mit verschiedenen statistischen Verfahren⁴⁾ wurde versucht, die Signifikanz der Ergebnisse abzusichern. Auf dem 5 % Wahrscheinlichkeitsniveau war es jedoch nicht möglich, eine signifikante Korrelation zwischen Diagnosegruppe und Ergebnis oder Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen zu ermitteln. Dies lag sowohl an den beträchtlichen Schwankungen innerhalb der einzelnen untersuchten Gruppen, als auch an der geringen Zahl der

1) mehrere Entnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten

2) mehrere Entnahmen an verschiedenen Läsionen zum gleichen Zeitpunkt

3) ————— 1. Biopsie 3. Biopsie
 - - - - - 2. Biopsie -.-.-.- 4. Biopsie

4) t-Test, Konfidenzintervalltest

zur Verfügung stehenden Fälle. Um exakte Aussagen zu machen, müßten wesentlich umfangreichere Untersuchungen durchgeführt werden.

Wir beschränken uns deshalb in dieser Arbeit darauf, Tendenzen und Richtungen, die wir feststellen konnten, zu schildern.

TABELLE 1 a

T-Zell Lymphome
niedriger Malignität:

	N	$\bar{x}$	5	10	15	20	25	30	35
Mycosis fungoides I	9	15.8 (13.8-19.4)	15.7 (11-23.1)	29.8 (21.8-43.8)	30.7 (21.8-36.3)	13.4 (6.3-20.8)	5.4 (0-12.2)	1.3 (0-6.9)	0.8 (0-5)
Mycosis fungoides II	1	18.3	5.1	18.6	47.1	14.3	7.1	2.9	2.9
Mycosis fungoides III	7	18.5 (16.7-21.9)	9.1 1.3-16.3	23.5 (11.3-41.3)	30.7 (21.3-37.5)	20.44 (7.5-46.3)	10.7 (4.7-16.9)	3.4 (0-6.3)	2.3 (0-7.2)

Sézary-Syndrom I

3	17.6 (13.6-21.1)	12.4 (4-24.8)	27.8 (20-37.6)	26.7 (17-35)	19.9 (6.5-18.3)	7.3 (3.2-12)	2.6 (0-6)	3.1 (0-6)
3	15.8 (12.2-19.3)	18.6 (0-35.8)	26.0 (21.4-33.7)	34.3 (24.2-42.9)	14.4 (4.2-23.2)	10.4 (2.9-21.1)	1.6 (0-2.9)	1.2 (0-3.6)
1	20.3	5.7	11.4	35.7	27.1	12.9	5.7	1.4

Sézary-Syndrom II

Sézary-Syndrom III

B-Zell Lymphome
niedriger Malignität:

6	16.0 (13.8-18.3)	14.2 (8.5-21.6)	34.8 (20.8-46.2)	29.9 (24.1-32.7)	14.9 (3.5-27.4)	3.8 (0.7-9.4)	1.7 (0.7-4)	1.1 (0-1.9)
4	19.8 (17.2-22.6)	7.3 (1.3-9.3)	22.7 (10.5-36.4)	26 (20.6-29)	22.0 (16.8-31.6)	11.5 (6.8-13.4)	5.6 (3.4-9.2)	4.7 (2.5-6.6)
3	18.6 (18-19.8)	8.6 (4.3-13.1)	20.8 (17.4-23.7)	36.6 (30.4-47.1)	18.9 (14.5-23.7)	9.5 (5.7-15.9)	3.6 (2.9-4.4)	2.0 (0-4.4)

Polymorphe Immunocyto

Immunocyto

Unklassifizierte
B-Zell Lymphome

TABELLE 1 b

Kutane Lymphome
hoher Malignität

N	x	5	10	15	20	25	30	35
1	22.8	3.4	14.5	20.5	24.8	19.7	8.6	8.6
2	23.7 (23.7-23.8)	4.6 (1.2-7)	14.0 (8.9-19.1)	18.6 (15.8-21.4)	23.2 (22.6-23.8)	16.4 (13.1-19.8)	12.5 (8.3-16.8)	11.1 (7.9-14.3)
2	24.6 (23.2-26)	1.6 (0-3.3)	7.8 (3.9-11.7)	19.6 (14.3-25)	29.4 (25-33.8)	16.5 (8.7-24.7)	15 (11.7-18.3)	10 (8.3-11.7)

M. Hodgkin

Pseudolymphome:

4	14.4 (13-5.9)	23.5 (16.9-26.3)	31.1 (20.2-40)	31.5 (26.3-41.6)	9.0 (7.5-11.2)	4.1 (1.7-12.4)	0.8 (1.1-2.3)	0 -
2	29.6 (24.4-34.8)	2.8 (2.7-3)	6.2 (4.5-8)	20.5 (9-32)	12.2 (4.5-20)	9.9 (8-11.9)	11.3 (10.7-11.9)	36.9 (18.7-55.2)

Lymphadenosis
benigna cutisLymphomatoide
Papulose

Kontrollen:

4	15.7 (13-19)	19.7 (5.7-43.3)	27.0 (18.6-36.1)	30.4 (18.3-34.4)	16.4 (6.6-24.3)	5.0 (3.3-10)	0.3 (0-1.4)	1.1 (0-4.3)
3	17.2 (16.1-18.5)	13.5 (6.7-17.2)	31.5 (30-32.8)	25.1 (21.9-28.3)	15.4 (6.3-23.3)	8.1 (5-12.5)	5.4 (1.7-7.8)	1.1 (0-1.7)
4	14.5 (12.7-15.8)	22.6 (19.4-31.2)	33.0 (28.4-43.3)	29.1 (25.8-35.8)	10.7 (1.7-16.1)	3.9 (0-6.5)	0.4 (0-1.6)	0.4 (0-1.6)
4	18.5 (13.7-20.7)	10.0 (0-25.5)	26.8 (20-45.6)	28.5 (20-33.3)	15.6 (4.4-22.4)	9.7 (2.2-13.3)	7.2 (1.1-11.4)	2.0 (1.1-3.3)
8	15.4 (13.3-17.2)	16.3 (5.6-24.3)	33.6 (20.5-45.7)	29.4 (17.1-43.1)	15.4 (7.5-25)	4.2 (0-10)	2.3 (0-2.4)	0.5 (0-1.7)

Epikutantest

Allergische
Kontaktdermatitis

Morbus Brocq

Zusammenfassung
der Kontrollen

23	16.3 (12.7-20.7)	16.4 (0-43.3)	30.4 (18.6-45.7)	28.5 (17.1-43.1)	14.7 (1.7-25)	6.2 (0-13.3)	3.2 (0-11.4)	1.0 (0-4.3)
----	---------------------	------------------	---------------------	---------------------	------------------	-----------------	-----------------	----------------

4.1 Kutane T-Zell Lymphome niedrigen Malignitätsgrades;
Stadieneinteilung bei Mycosis fungoides und
Sézary-Syndrom

Bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom wurde nach den Hautmanifestationen in drei klinisch unterschiedliche Stadien eingeteilt (Büchner, S.A.; Obrecht, J.P.):

- Stadium I: prämykotisch; uncharakteristische ekzematöse oder psoriasiforme Hauterscheinungen mit geringer, oberflächlicher Infiltration.
- Stadium II: infiltrativ; annuläre, polyzyklische oder serpiginöse Herde, die zunächst unscharf begrenzt und leicht schuppig sind. Bei typischer Ausprägung können sie größere Areale einnehmen.
- Stadium III: Tumorstadium; die Herde beginnen sich zu verdicken und mit zunehmender Infiltration kommt es zur Ausbildung weicher, kalottenförmiger oder pilzförmiger Tumoren, die häufig zentral ulzerieren. Sie können sowohl in unveränderter Haut als auch im Bereich der prämykotischen oder infiltrativen Herde entstehen.

4.1.1

Mycosis fungoides

ABB. 4a

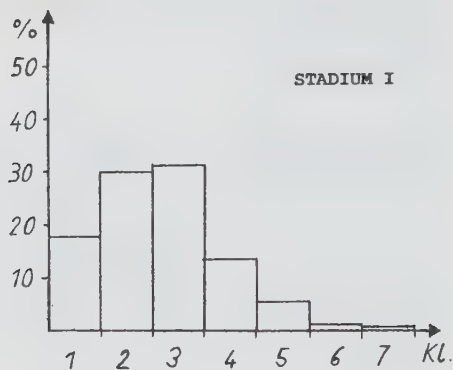


ABB. 4b

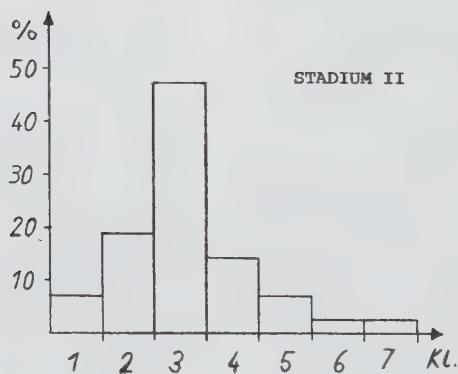
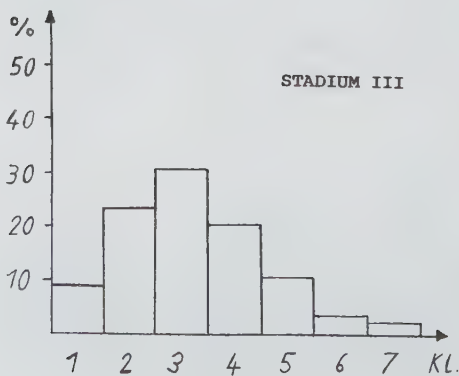


ABB. 4c



4.1.2 Sézary-Syndrom

ABB. 5a

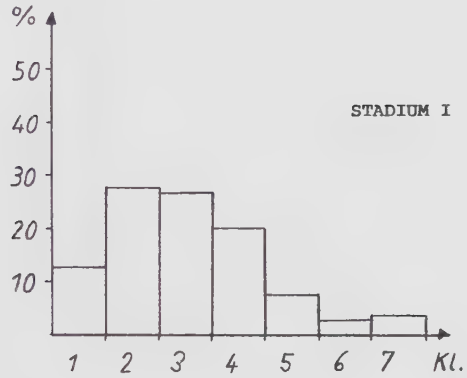


ABB. 5b

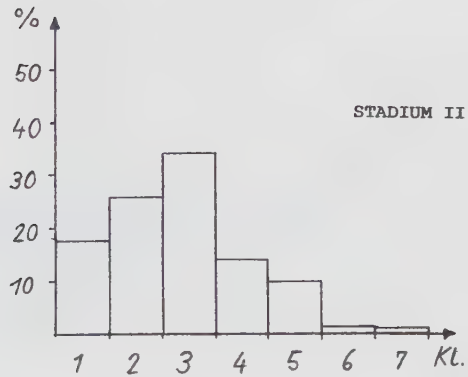
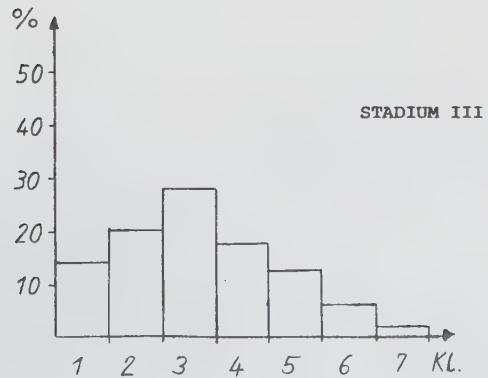


ABB. 5c



4.2

Kutane B-Zell Lymphome niedrigen Malignitätsgrades

4.2.1 Immunocyto

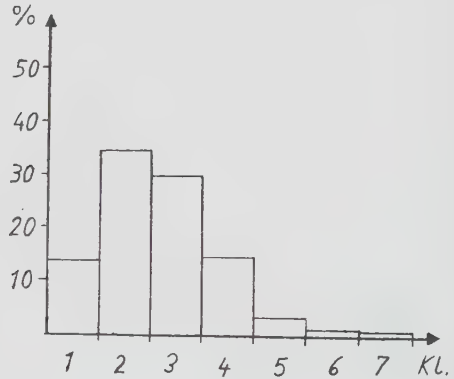


ABB. 6

4.2.2 Polymorphe
Immunocyto

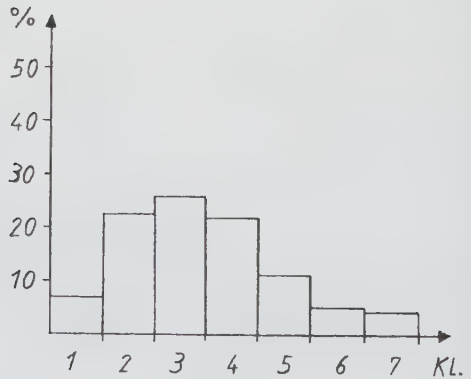


ABB. 7

4.2.3 Unklassifizierte
B-Zell Lymphome

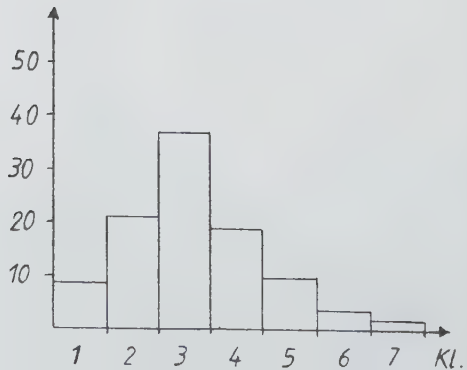


ABB. 8

4.3 Maligne Lymphome der Haut im weiteren Sinn:
Morbus Hodgkin der Haut

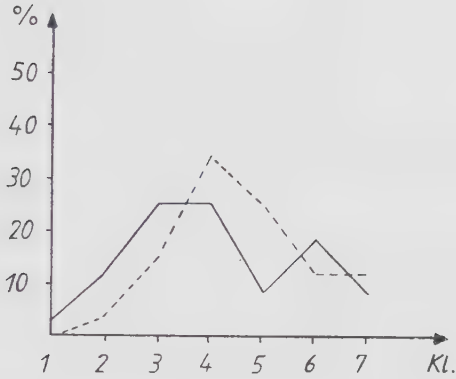


ABB. 9

4.4 Hautlymphome hohen Malignitätsgrades:
Lymphoblastisches Lymphom

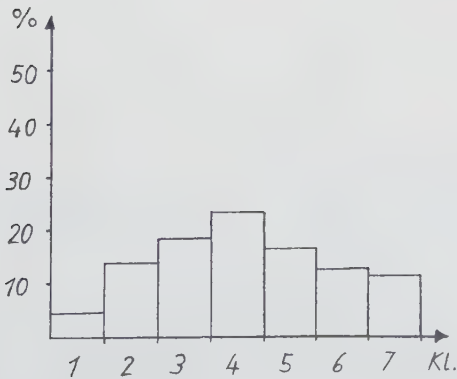


ABB. 10

4.5 Pseudolymphome der Haut

4.5.1 Lymphomatoide Papulose

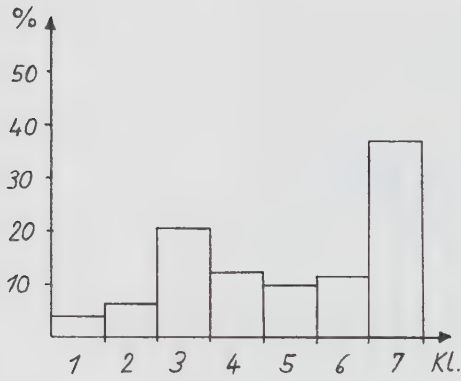


ABB. 11

4.5.2 Lymphadenosis benigna cutis

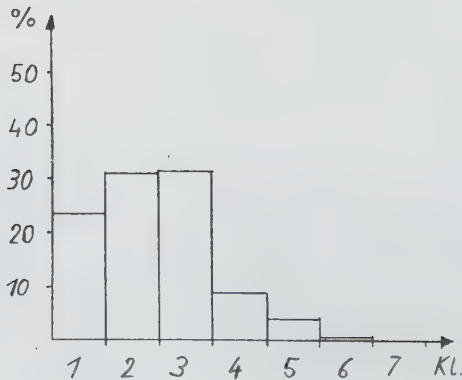


ABB. 12

4.6 Kontrollen

4.6.1 Initiale Psoriasis

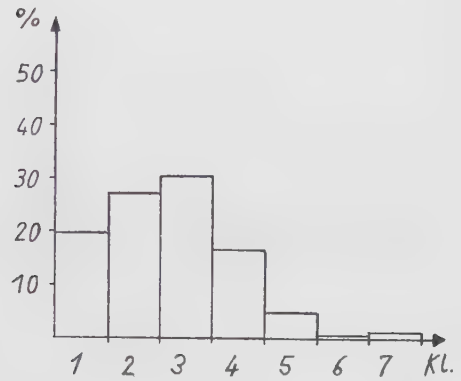


ABB. 13

4.6.2 Etat craquelé

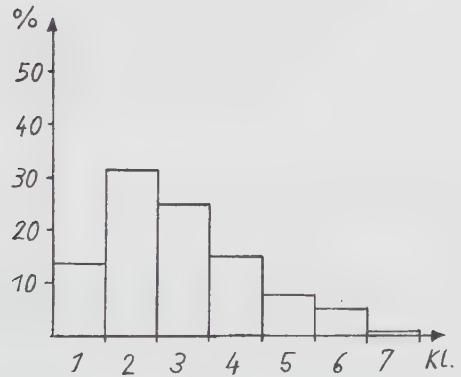


ABB. 14

4.6.3 Epicutantest

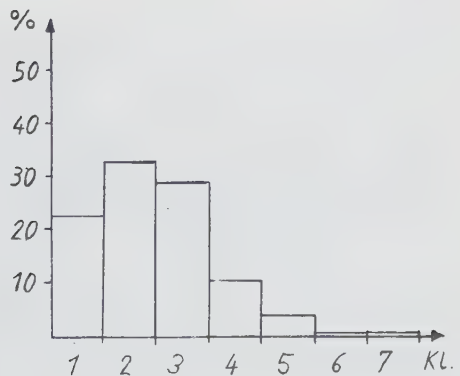
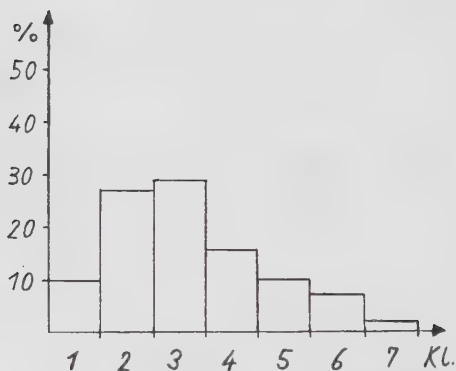


ABB. 15

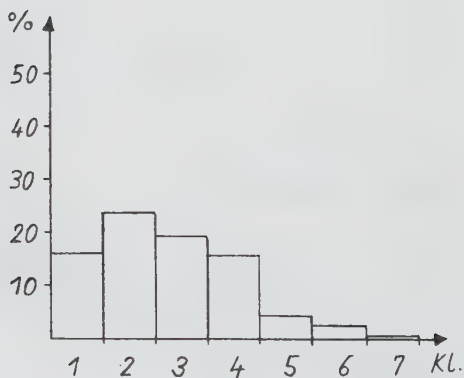
4.6.4 Allergische Kontaktdermatitis

ABB. 16



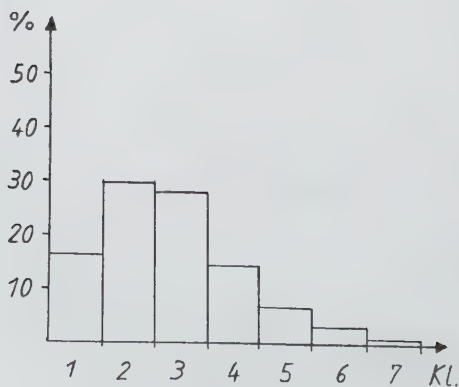
4.6.5 Morbus Brocq

ABB. 17



4.6.6 Zusammenfassung der Kontrollen

ABB. 18



4.7 Mehrfachuntersuchungen maligner Hautlymphome

6 Fälle mit der Diagnose Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom sowie ein Fall eines immunoblastischen T-Zell Lymphoms der Haut wurden untersucht, bei denen im Verlauf von mehreren Jahren immer wieder Biopsien entnommen und nach der Semidünnschnitt-Technik verarbeitet worden waren.

Die Ergebnisse stellen wir bei diesen Patienten der Übersichtlichkeit und besseren Vergleichbarkeit halber in Kurven dar.

Wir fügen der Darstellung der zytometrischen Ergebnisse außerdem ein Résumé der Krankengeschichte bei, um Vergleiche zwischen individuellen Krankheitsverläufen und den zytometrischen Befunden zu ermöglichen.

4.7.1 Mycosis fungoides Stadium I

Zwei Patienten zeigten bei der Ersterhebung initiale Mycosis fungoides, also Plaques und Erytheme mit geringer, oberflächlicher Infiltration.

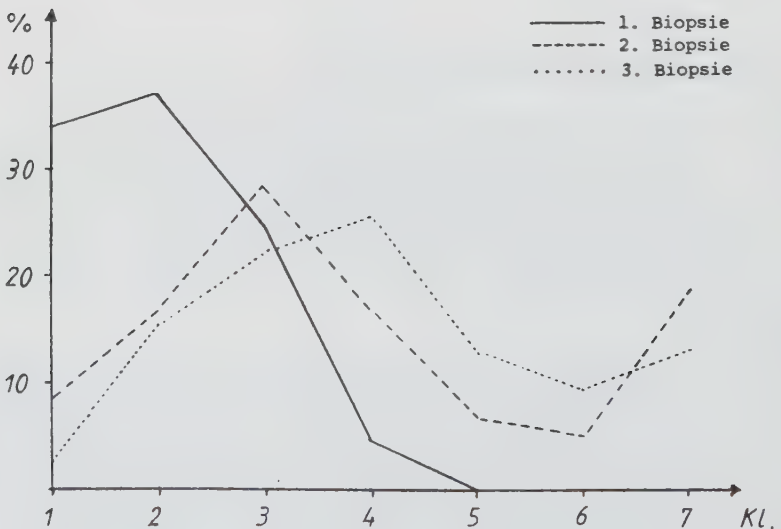
Der klinische Verlauf der Erkrankung bei diesen beiden Patienten, die wir Patientin A und Patient B nennen, war der folgende:

Bei Patientin A ergab sich zu Beginn der Untersuchung ein Verteilungsmuster mit vielen kleinen und wenigen großen lymphoiden Zellen. Nach 15 Monaten jedoch hatten sich die kleinen Zellen zugunsten der großen sehr stark vermindert. Wie die 3. Messung nach weiteren 21 Monaten ergab, hatte sich diese Tendenz fortgesetzt.

Klinisch ergab sich folgender Verlauf:

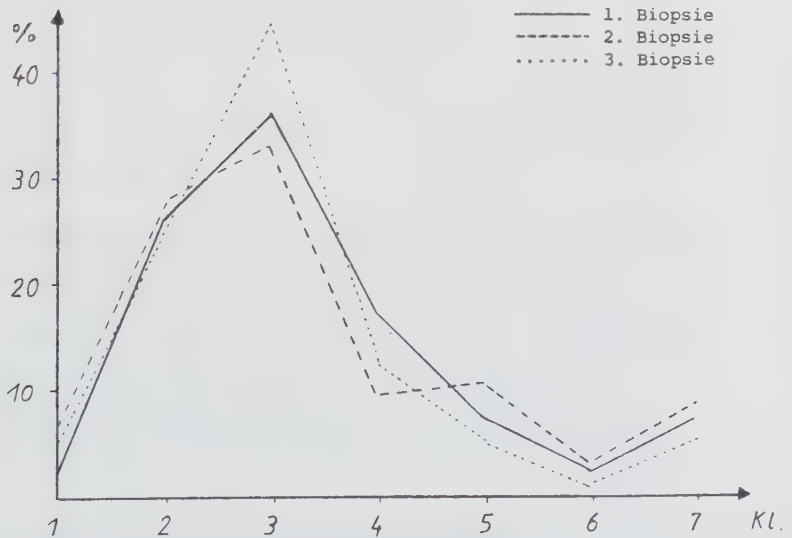
Die Patientin war bei Auftreten der Erstsymptome 70 Jahre alt. Sie sprach von Anfang an wenig auf die Therapie an; ihr Zustand verschlechterte sich langsam, aber stetig. Der Lymphknotenbefund blieb lange Zeit normal.

Kurve 1 (Abb. 19) zeigt das zytometrische Ergebnis 3 Jahre nach der Erstdiagnose, Kurve 2 nach weiteren 15 Monaten. Als die Biopsie von Kurve 3 entnommen wurde, war bereits ein solitärer Tumor aufgetreten, die Patientin verstarb tumorabhängig 3 Monate später, 6 Jahre nach Beginn der Erkrankung.



Patient B war bei Auftreten der ersten Symptome 41 Jahre alt. Die Ersterhebung, 4 Jahre später, berichtet von multiplen Plaques (Kurve 1, Abb. 20)

Knapp 2 Jahre danach wurde eine Verschlechterung des Zustandes festgestellt (Kurve 2); die Therapie führte zu einer teilweisen Remission (Kurve 3), der Lymphknotenbefund war im Beobachtungszeitraum negativ.



4.2.2 Mycosis fungoides Stadium III

a) Längsschnittuntersuchung

Bereits bei der Ersterhebung, 6 Jahre nach Auftreten der Erstersymptome, zeigte die Patientin C Mycosis fungoides im Stadium III. Sie ist jetzt 75 Jahre alt und lebt seit 10 Jahren mit der Erkrankung.

Wir untersuchten 7 Biopsien, die innerhalb von 4 Jahren entnommen worden waren.

Im ersten Schnitt war der Anteil an großen Zellen sehr hoch und der an kleinen entsprechend gering (Abb. 21a, S. 32). Dieses Verhältnis kehrte sich um, wie die Schnitte 2 und 3 zeigen.

Der zytometrische Befund verschlechterte sich jedoch rasch wieder (Kurven 4 und 5 in Abb. 21b, S. 33).

In den letzten Biopsien zeigte sich ein Hauptanteil an mittelgroßen Zellen.

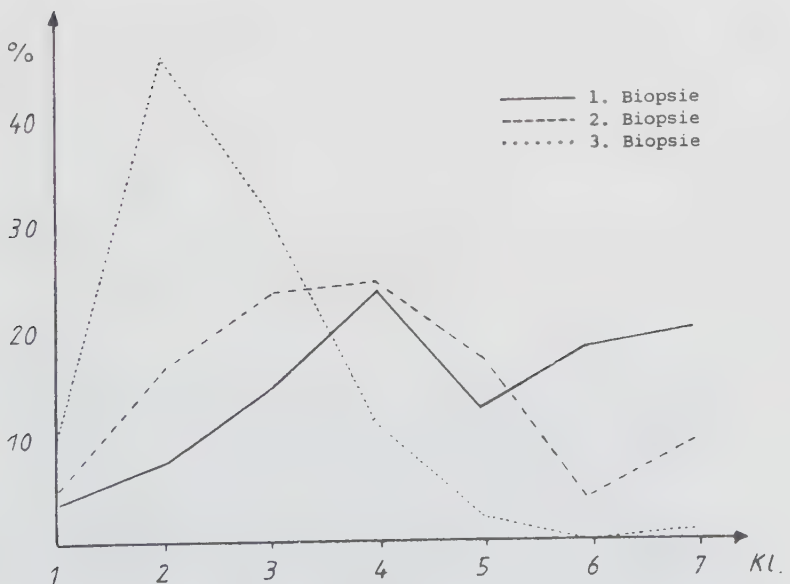
Klinisch zeigte die Patientin zu Beginn der Beobachtung einen positiven Lymphknotenbefund und einen solidären Tumor (Kurve 1 und 2, Abb. 21a, S. 32).

Die Therapie, auf die die Patientin offensichtlich gut ansprach, führte zu einer Vollremission, aus der sich aber nach wenigen Monaten ein ulzerierender Tumor als Rezidiv bildete. Der Lymphknotenbefund war nun negativ.

Im Lauf der nächsten 3 Jahre bildeten sich in immer kürzeren Zeitabständen Rezidive, nachdem die durchgeführte aggressive Therapie zu inkompletten Teilremissionen geführt hatte.

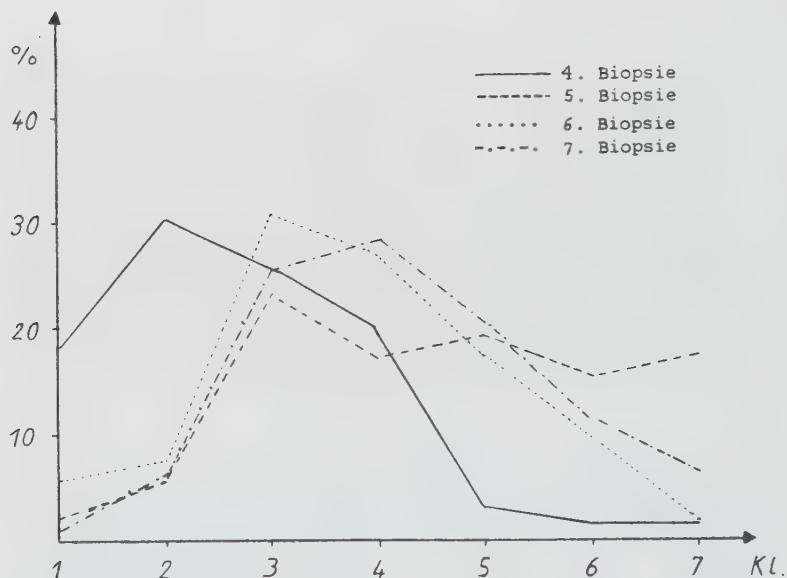
Kurve 3 stammt aus einer Remissionsphase (wobei aber nicht rekonstruiert werden konnte, wie lange nach dem jeweiligen Therapiebeginn die Biopsie entnommen wurde), Kurve 4 von einer Biopsie 14 Tage nach dem Wiedereinsetzen der aggressiven Therapie.

Kurve 5 repräsentiert die Größenverteilung der lymphoiden Zellen in der Biopsie nach Auftreten eines solitär ulzerierenden Tumors, Kurve 6 den Zustand 2 Wochen später und Kurve 7 weitere 6 Monate später.



Patientin C

ABB. 21a
Kurve 1 bis 3



Patientin C

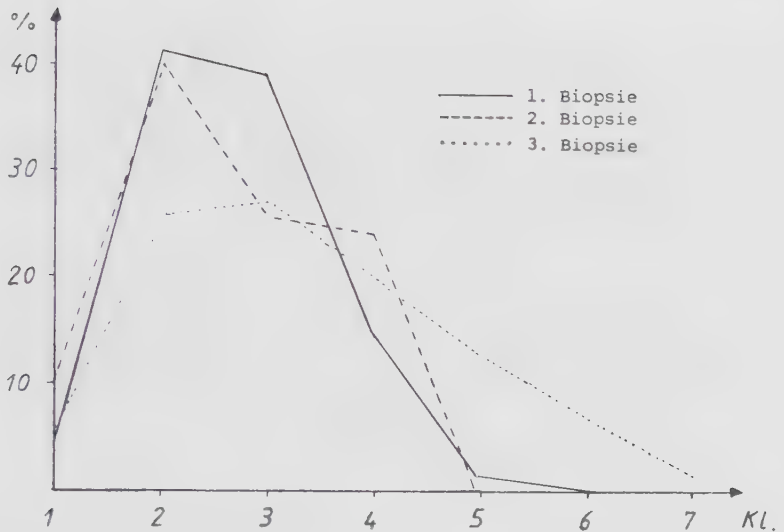
ABB. 21b

Kurve 4 bis 7

b) Querschnittuntersuchung

Bei der Patientin D (ebenfalls im Stadium MF III) wurden zur gleichen Zeit an drei vom Stadium her unterschiedlichen Läsionen Biopsien entnommen.

Unterschiedliche Größenverteilungsmuster gehen hier mit den verschiedenen ausgeprägten Infiltraten einher (Abb. 22, S. 34): Kurve 1 zeigt das Ergebnis bei einer Entnahmestelle im prämykoiden Stadium, Kurve 2 an anderer Stelle im infiltrativen Stadium und Kurve 3 aus einem Knoten.



Patientin D

ABB. 22

4.7.3 Übergang in eine hochmaligne Verlaufsform bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom

a) Mycosis fungoides

Patient E, ein 59-jähriger Mann, zeigte bei Diagnosestellung ein multiples Erythem am Stamm und den Armen, bei normalem Lymphknotenbefund. (Abb. 23, S. 35, Kurve 1).

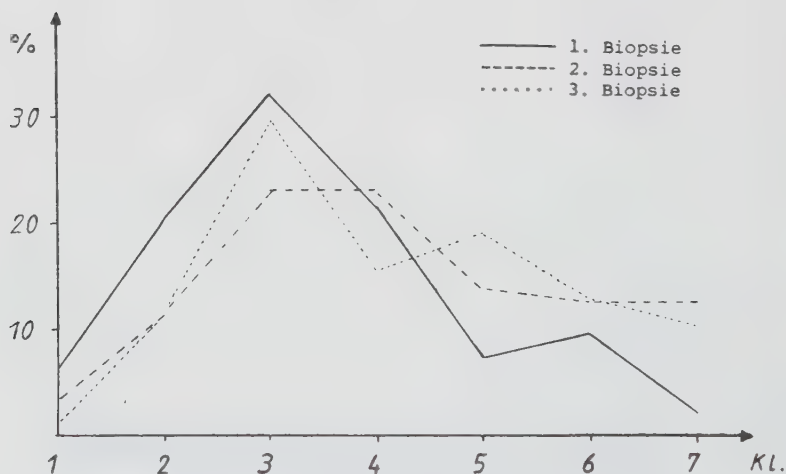
Das Krankheitsbild verschlechterte sich mit dem Auftreten von regionalen Tumoren und starkem Gewichtsverlust rasch. Zytomorphologisch fielen zahlreiche Immunoblasten auf. Aus dieser Periode stammt die Biopsie von Kurve 2.

Die Erkrankung wandelte sich zwischenzeitlich in eine hochmaligne Form mit stark progredientem Verlauf, die

Therapie führte zu keiner Remission.

Die Kurve 3 zeigt den zytometrischen Befund 6 Wochen später als Kurve 2.

Nach kurzzeitigem Stillstand des Leidens verstarb der Patient tumorbedingt nach wenigen Monaten, 4 Jahre nach Auftreten der Erstsymptome.



Patient E

ABB. 23

b) Sézary-Syndrom

Bei der Patientin F wurde 2 Jahre nach Auftreten der Erstsymptome ein primär kutanes Sézary-Syndrom mit positivem Lymphknotenbefund diagnostiziert. Die Patientin war zu dieser Zeit 74 Jahre alt.

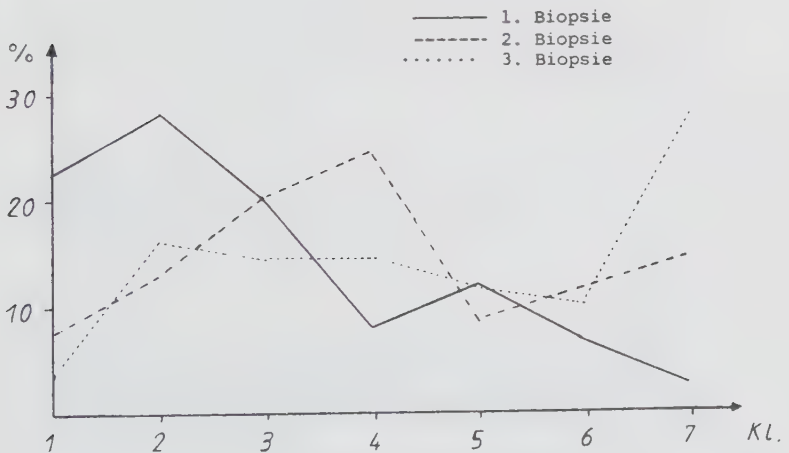
Die Biopsien von Kurve 1 und 2 (Abb. 24, S. 36) wurden innerhalb von 14 Tagen an 2 verschiedenen Läsionen entnommen.

Innerhalb eines halben Jahres verschlechterte sich der Zustand rapide: Die Erkrankung hatte sich in eine hochmaligne Form gewandelt. Multiple Tumoren entstanden, die peripheren Lymphknoten waren lymphombedingt vergrößert und im peripheren Blut zirkulierten 36 % Sézary-Zellen.

Das zytometrische Bild zeigt Kurve 3 (die Biopsie wurde 8 Monate nach der von Kurve 2 entnommen).

Zuletzt zeigte die Therapie keinen Erfolg mehr, sondern der Zustand der Kranken verschlechterte sich laufend.

Die Patientin verstarb tumorbedingt 4 Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome.



Patientin F

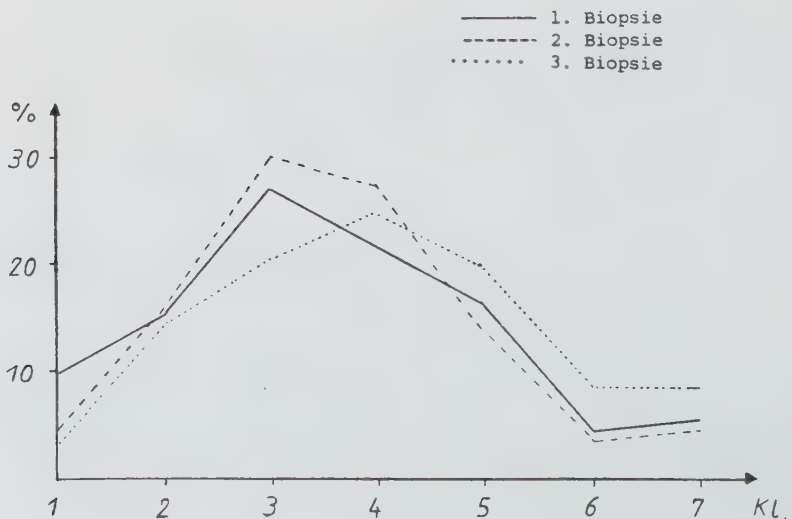
ABB. 24

4.7.4 Immunoblastisches T-Zell Lymphom der Haut

Bei dem 69-jährigen Patienten G wurde bereits bei Beginn der Erkrankung ein immunoblastisches T-Zell Lymphom der Haut diagnostiziert: bereits im Initialstadium fand sich ein immunoblastisches Infiltrat. Rasch und ohne Reaktion auf verschiedene Therapieversuche entwickelten sich kutane Tumoren und die Lymphknoten vergrößerten sich. Schließlich wurde der Patient von unerträglichem Juckreiz gequält.

Er verstarb 71-jährig, 2 1/2 Jahre nach Beginn der Erkrankung.

Die Kurven in Abbildung 25 stammen von Biopsien aus dem Zeitraum von zwei bis einem Jahr vor seinem Tod, in dem sich der Gesundheitszustand des Patienten deutlich verschlechterte.



Patient G

ABB. 25

5. DISKUSSION

Das Ziel der durchgeführten Untersuchungen wurde in Abschnitt 2 dargestellt: Überprüfung des Zusammenhangs zwischen der Größe lymphoider Zellen eines Hautlymphoms und der Diagnose der betreffenden Erkrankung.

5.1 Zytometrie als Verfahren für die Praxis

Als Routinemethode ist die zytometrische Untersuchung von Hautlymphomen nicht geeignet: Die gewonnenen Informationen für die Diagnose und Differentialdiagnose sind nicht ausreichend und stehen in einem ungünstigen Verhältnis zum Aufwand an Zeit und erforderlicher technischer Ausrüstung.

Das Verfahren ist morphologischen, immunologischen und zytochemischen Methoden deutlich an Aussagegeschärfe unterlegen. Das Abschätzen der Größe der Kerne und eine entsprechende Diagnose ohne dieses aufwendige Verfahren scheint ausreichend zu sein. Dennoch hat die vorliegende Untersuchung den Blick geschärft für den Faktor "Zellgröße" bei der Diagnostik von malignen Hautlymphomen.

5.2 Unterschiede zwischen hochmalignen Hautlymphomen einerseits und niedrigmalignen Hautlymphomen sowie entzündlich-reaktiven Hauterkrankungen andererseits

Wir fanden, daß hochmaligne Erkrankungen mit einer geringen Zahl an kleinen lymphoiden Zellen und einer hohen Zahl an großen lymphoiden Zellen und Blasten einhergehen. Den geringsten Anteil an großen Zellen und den höchsten an kleinen fanden wir bei den Kontrollgruppen. Umgekehrt war die Verteilung bei der lymphomatoiden Papulose, die zytomorphologisch das Bild des immunoblastischen Lymphoms bietet.

An hochmalignen Erkrankungen untersuchten wir 2 Fälle mit lymphoblastischem Lymphom: diese waren im Verteilungsmuster dem erwähnten Pseudo-Lymphom ähnlich. Wir untersuchten ferner mehrere Biopsien eines Patienten mit immunoblastischem T-Zell Lymphom. Hier lag von Beginn der Untersuchung an der Hauptanteil der lymphoiden Zellen im mittleren Größenbereich, auch fanden sich sehr große blastische Zellen.

Lennert ermittelte für das immunoblastische Lymphom eine mittlere Überlebensrate von knapp 50 % nach 5 Monaten, was die niedrigste Überlebensrate aller hochmalignen Lymphome ist. Für das lymphoblastische Lymphom fand er eine ähnlich geringe Überlebensrate.

Auch ein Patient mit Hautinfiltraten bei Morbus Hodgkin zeigte besonders bei der 2. Messung einen hohen Anteil an großen Zellen. Carr gibt für diese Erkrankung eine mittlere Überlebensrate von 3,2 Jahren an.

Innerhalb der hochmalignen Erkrankungen ließ sich zytomorphologisch keine Unterscheidung treffen, ebensowenig innerhalb der benignen, bzw. entzündlich-reaktiven Erkrankungen: die Parapsoriasis en plaques (M. Brocq) und die Lymphadenosis benigna cutis (Pseudolymphom) wiesen ähnliche Verteilungen auf wie die übrigen benignen Erkrankungen; die Werte bei M. Brocq zeigten dabei die geringsten Schwankungen zwischen den einzelnen Präparaten.

5.3 Zusammenhänge zwischen zytometrischem Befund und individuellem Krankheitsverlauf

Zusätzlich zu dem in 5.2 geschilderten Zusammenhang zwischen Diagnose der Erkrankung und Zellverteilung zeigte sich bei den Mehrfachuntersuchungen von Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom eine Beziehung zwischen dem individuellen klinischen Zustand des Patienten einschließlich der Wirksamkeit der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen und dem zytometrischen Meßergebnis: Eine Verschlechterung des klinischen Befundes fand ihren Niederschlag in Abnahme der kleinen und Zunahme der großen Zellen.

Umgekehrt führten Remissionen zur Verminderung des Anteils an großen Zellen.

Vom optischen Eindruck her war bei Verschlechterung der Gipfel der Kurve meist flach und nach rechts verschoben. Es fand sich also kein ausgeprägtes Häufigkeitsmaximum zu einer bestimmten Klasse kleiner Zellen, sondern eine vermehrte Belegung mehrerer Klassen im mittleren oder oberen Größenbereich.

Eine Remission führte dagegen zu einer Ausprägung des Gipfels, also des Häufigkeitsmaximums in der linken Kurvenhälfte.

5.4 Unterschiede zwischen den verschiedenen niedrigmalignen Hautlymphomen

Wir fanden keine Möglichkeit, mit dem verwendeten zytometrischen Verfahren zwischen den einzelnen Typen von niedrigmalignen Hautlymphomen zu unterscheiden:

Innerhalb der Gruppe der T-Zell Lymphome ließ sich kein Unterschied zwischen Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom feststellen.

Dies ist nicht verwunderlich, wird doch von vielen Untersuchern die sehr nahe Verwandtschaft zwischen den beiden Erkrankungen hervorgehoben und das Sézary-Syndrom als die leukämische Variante der Mycosis fungoides aufgefaßt.

Hinsichtlich der Prognose bei Mycosis fungoides berichtet Epstein: Die Überlebenszeiten variieren stark von Patient zu Patient. Der Tod kann eintreten innerhalb des 1. Jahres nach Diagnosestellung, aber auch erst 20 bis 30 Jahre später.

Patienten unter 50 Jahren haben die beste Prognose, genauso wie diejenigen ohne palpable Lymphknoten und ohne Hautläsionen.

Wenn ulzerierende Hauttumoren und Vergrößerung der Lymphknoten in Erscheinung treten, sterben 50 % der Patienten innerhalb eines Jahres. Ferner hängt die Prognose von dem Typ der Hautbeteiligung ab. (Epstein, 1981). Entgegen diesen Ergebnissen, vor allem im Zusammenhang mit unseren in Abschnitt 5.3 geschilderten Beobachtungen, daß eine Verschlechterung des klinischen Zustandes der Patienten mit einer Zunahme der Zellgröße einherging, fanden wir keine deutlich differierenden Werte in der Verteilung der Zellgrößen bei den verschiedenen Stadien von Sézary-Syndrom und Mycosis fungoides.

Anders war dies bei der Untersuchung der verschiedenen Infiltrate von Patientin D mit Mycosis fungoides im Stadium III: Die Tumorbiose wies einen deutlich geringeren Anteil an kleinen Zellen gegenüber der prämykosen Läsion auf. Die Verteilung im Plaquestadium lag dazwischen.

Mit Ausnahme des polymorphen Immunocytoms fanden wir keine unterschiedlichen Meßwerte zwischen B- und T-Zell-Lymphomen.

Die polymorphen Immunocytoime wiesen deutlich weniger kleine und mehr größere und große Zellen auf als die übrigen Immunocytoime.

Lennert schreibt zu dieser Diagnosegruppe:

"Der polymorphe Subtyp, der relativ hohe Mitoseraten, die einer großen Anzahl von blastischen Zellen entsprechen, zeigt, hat die schlechteste Prognose der 3 Immunocytoim-Subtypen."

Er fand eine mittlere Überlebensrate von 55 % nach 3 Jahren, also schlechter als die von Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die malignen Lymphome betreffen nicht nur das lymphatische Gewebe, sondern manifestieren sich auch in anderen Organen, besonders in der Haut.

Die Versuche, klassische morphologische Befunde mit den modernen Forschungsergebnissen in Einklang zu bringen, führten zu einer Reihe verschiedener Klassifikations-Schemata. Eines davon ist die Kiel-Klassifikation. Die vorliegende Arbeit überprüft ihr Postulat, daß hochmaligne Hautlymphome überwiegend große, blastische Zellen aufweisen, während die Infiltrate bei niedrigmalignen Lymphomen hauptsächlich kleine lymphoide Zellen enthalten.

Zu diesem Zweck wurden die Biopsien von 76 Patienten, die in Semidünnschnitt verarbeitet worden waren, zytometrisch ausgewertet. Die Ergebnisse wurden gemäß den Diagnosegruppen zusammengefaßt und in Histogrammen dar-

gestellt. Bei 7 Patienten wurden mehrere Biopsien in verschiedenen Zeitabständen entnommen und mit dem klinischen Krankheitsverlauf verglichen.

Bei den hochmalignen Lymphomen und bei der lymphomatoïden Papulose wurde ein hoher Anteil an großen lymphomatoïden Zellen und Blasten gefunden.

Bei den Mehrfachuntersuchungen einzelner Patienten ergab sich eine Zunahme an großen Zellen bei Progression und eine Abnahme bei erfolgreicher Therapie, bzw. Regression.

Zwischen den niedrigmalignen B- und T-Zell Lymphomen konnte kein Unterschied ermittelt werden, auch nicht zwischen den verschiedenen klinischen Stadien von Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom.

Das polymorphe Immunocytom zeigte einen höheren Blastenanteil als die übrigen Immunocytomfälle.

Im übrigen war die Größenverteilung bei niedrigmalignen B- und T-Zell Lymphomen und der Kontrollgruppe mit entzündlich-reaktiven Erkrankungen sehr ähnlich.

Eine statistische Sicherung der Ergebnisse war wegen der Schwankungen der Werte in den einzelnen Diagnosegruppen und wegen der zu geringen Anzahl an verfügbaren Präparaten nicht möglich.

Die Erfahrungen der vorliegenden Untersuchung sprechen gegen eine Anwendung der Zytomorphometrie als Routine-methode in der klinischen Wissenschaft: Das Abschätzen der Größe der Kerne und eine entsprechende Diagnose ohne dieses aufwendige Verfahren scheint ausreichend zu sein.

7. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Abbildung 1: Arten von lymphoiden Zellen

Abbildung 2: Umfang, maximaler Durchmesser und
Fläche als Repräsentanten der
"Zellgröße"

Abbildung 3: Verhältnis von Größenklassenbe-
legung und Zellytpen

8. LITERATUR

Brittinger, G., Bartels, H., Bremer, K., Burger, A.,
Dühmke, E., Gunzer, U., König, E., Stacher, A.,
Stein, H., Theml, H., Waldner, R.:

Retrospektive Untersuchungen zur klini-
schen Bedeutung der Kiel-Klassifikation
der malignen non-Hodgkin-Lymphome.
Strahlentherapie 153, 222-228 (1977)

Büchner, S.A., Obrecht, J.P.:

Mycosis fungoides.
In: Handbuch der Inneren Medizin,
Band 2/VII.
Berlin-Heidelberg-New York: Springer
Verlag 1982.

Burg, G., Braun-Falco, O.:

Morphological and functional differen-
tiation and classification of cutaneous
lymphomas.
Bulletin du Cancer 64, 225-240 (1977)

Carr, J. (Hrsg.):

Lymphoreticular Disease.
Oxford-London-Edinburgh-Melbourne:
Blackwell 1977.

Cyr, D.P., Geokas, M.C., Worsley, G.H.:

Mycosis fungoides. Haematological find-
ings and terminal course.
Arch. Derm. 94, 558-573 (1966)

Freeman, C., Berg, J.W., Cutler, S.I.:

Occurrence and prognosis of extra-nodal
lymphomas.
Cancer 29, 252-260 (1972).

Fuks, Z., Gladstein, E., Kaplan, H.S.:

Patterns of presentation and relapse in
the non-Hodgkin's lymphomata.
Brit. J. Cancer 31, Suppl. II, 286-297
(1975)

Goos, M., Christophers, E.:

Lymphoproliferative diseases of the skin.
Berlin-Heidelberg-New York: Springer
Verlag 1982.

Kaiserling, E.: Non-Hodgkin Lymphome

Stuttgart-New York: Gustav Fischer
Verlag 1977

Kienitz, Th., Burg, G., Schmoeckel, Ch., Weitz, H.,
Braun-Falco, O.:

High-grade malignant lymphoma arising
from Sézary's syndrome.
Dermatologica 158, 126-136 (1979)

Kresbach, H.:

Retikulo-granulomatosen:
In: Korting, GW (Hrsg.)
Dermatologie in Praxis und Klinik,
Band IV.
Stuttgart-New York: Thieme Verlag 1981

Lennert, K.:

Histopathologie der Non-Hodgkin Lymphome
(nach der Kiel-Klassifikation)
Berlin-Heidelberg-New York: Springer
Verlag 1981

Lennert, K.:

Malignant Lymphoma other than Hodgkin's
disease.
In: Uehlinger, E. (Hrsg.): Handbuch der
speziellen Anatomie und Histologie,
Band I/III B
Berlin-Heidelberg-New York: Springer
Verlag 1978.

Lukes, R.L., Collins, R.D.:

New approaches to the classification of
the lymphomata. Br. J. Cancer 31,
Suppl. II, 1-28 (1975).

Lutzner, M.A., Emerit, J., Durepaire, R., Flandrin, G.,
Grupper, C., Prunieras, M.:

Cytogenetic, cytomorphometric and ultra-
structural study of large cerebriform
cells of the Sézary syndrome and descrip-
tion of a small cell variant.
J. Natl. Cancer Inst. 50, 1145-1162 (1973)

Macaulay, W.L.: Lymphomatoid papulosis. A continuing
selfhealing eruption, clinically benign,
histologically malignant.
Arch. Dermatol. 97, 23-30 (1968)

Rapaport, H.: Tumors of the haematopoietic systems.
In: Atlas of tumor pathology, Section 3,
Fasc. 8. Armed Forces Institute Pathology:
Washington, 1966.

Sézary, A., Bouvrain, V.:

Erythrodermie avec présence de cellules
monstrueuses dans la derme et le sang
circulant.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 45,
252-260 (1938).

Schmoeckel, Ch., Burg, G., Braun-Falco, O.,:

Quantitative analysis of lymphoid cells
in mycosis fungoides, Sézary's syndrome
and parapsoriasis en plaques.
Arch. Dermatol. Res. 264, 17-28 (1979).

Schmoeckel, Ch., Burg, G., Braun-Falco, O.:

Quantitative analysis of lymphoid cells
in cutaneous lowgrade malignant B-cell
lymphomas.
Arch. Dermatol. Res. 266, 239-251 (1979).

Schmoeckel, Ch.: Die Zytomorphologie maligner Hautlymphome
und ihre Bedeutung für Diagnostik und
Klassifikation.
Habilitationsschrift, München, 1980.

Schmoeckel, Ch., Burg, G., Braun-Falco, O., Klingmüller, G.:

Mycosis fungoide à forte malignité avec
transformation cytologique.
Ann. Dermatol. Venereol. (Paris) 108,
231-241 (1981).

Schmoeckel, Ch., Burg, G., Hoffmann-Fezer, G., Stolz, W.,
Weitz, H., Löhrs, U., Braun-Falco, O.:

Cutaneous Immunoblastic T-cell Lymphoma.
Arch. Dermatol. 274, 141-154 (1982).

Schwarze, E.W., Ude, P.:

Immunoblastic sarcoma with leukemic
blood picture in the terminal stage of
mycosis fungoides.
Virchows Arch. (Patho. Anat.) 369,
165-172 (1975).

LEBENS LAUF

Am 21.10.1954 wurde ich, Eva Lex-Siekmann, als Tochter des Prokuristen Leo Lex und seiner Ehefrau Lore, geborene Senger, in München geboren.

Eingeschult 1961 in Regensburg/Donau, bestand ich im Mai 1974 in Ingolstadt das Abitur.

Von Oktober 1974 bis Oktober 1975 wurde ich zur Krankenpflegehelferin im Evangelischen Krankenhaus in Regensburg ausgebildet.

Von März 1976 bis Oktober 1977 studierte ich Psychologie an der Universität Wien.

Im November begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Universität München.

1980 und 1981 bestand ich die Vorprüfungen.

Seit 10.12.1982 bin ich mit dem Diplom-Mathematiker Hans-Udo Siekmann verheiratet.

Am 1.2.1984 bestand ich die Zahnärztliche Prüfung.

Seit März 1984 arbeite ich als Assistenz Zahnärztin bei Dr. Daiberl, München.

